

# Referenz Pädiatrie

Genetische Fehlbildungen und Syndrome > Prader-Willi-Syndrom

Maja Hempel

## Prader-Willi-Syndrom

Maja Hempel

### Steckbrief

Das Prader-Willi-Syndrom – verursacht durch den „Ausfall“ väterlich vererbter Gene in der Chromosomenregion 15q11.2 – ist charakterisiert durch eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie und Trinkschwäche während der Neugeborenen- und Säuglingszeit, gefolgt von einer Hyperphagie und Adipositas, die im späten Säuglingsalter/frühen Kindesalter beginnt. Weiterhin liegen eine psychomotorische Entwicklungsstörung und eine Intelligenzminderung, Verhaltensauffälligkeiten, ein hypogonadotroper Hypogonadismus und diskrete Dysmorphien vor.

### Synonyme

- ▶ PWS
- ▶ Prader-Labhart-Willi-Syndrom

### Keywords

- ▶ PWS
- ▶ Imprintingstörung
- ▶ Mikrodeletion 15q11.2
- ▶ neonatale Trinkschwäche
- ▶ neonatale muskuläre Hypotonie
- ▶ floppy infant
- ▶ Adipositas
- ▶ hypogonadotroper Hypogonadismus

### Definition

Das Prader-Willi-Syndrom (PWS) wird verursacht durch den Expressionsverlust väterlich vererbter Gene in der Chromosomenregion 15q11.2 und ist klinisch charakterisiert durch eine ausgeprägte neonatale und frühinfantile muskulären Hypotonie und Trinkschwäche, gefolgt von einer Hyperphagie und Adipositas ab dem 9. Lebensmonat. Zusätzlich liegen eine psychomotorische Entwicklungsstörung, eine Intelligenzminderung, Verhaltensauffälligkeiten, ein Kleinwuchs, eine Skoliose, ein hypogonadotroper Hypogonadismus und/oder milde Dysmorphien vor.

#### Merke:

Das Prader-Willi-Syndrom ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei neonataler muskulärer Hypotonie und Trinkschwäche.

## Epidemiologie

---

### Häufigkeit

- ▶ 1:20000

### Altersgipfel

- ▶ Diagnosestellung zumeist im Neugeboren-/Säuglingsalter, selten später

### Geschlechtsverteilung

- ▶ ausgeglichen

### Prädisponierende Faktoren

- ▶ Chromosomenstörungen oder Imprintingdefekte in der Chromosomenregion 15q11.2 beim Vater

## Ätiologie und Pathogenese

---

- ▶ Mikrodeletion 15q11–q13 des väterlichen Allels (häufig)
- ▶ maternale uniparentale Disomie (mUPD) 15 (am zweithäufigsten)
- ▶ Deletionen/Varianten im Imprintingzentrum der Prader-Willi-Region (sehr selten)
- ▶ komplexe Chromosomenstörung (sehr selten)

## Klassifikation und Risikostratifizierung

---

- ▶ PWS bei Mikrodeletion 15q11.2: neonatale/frühinfantile Symptomatik und Intelligenzminderung i.d.R. deutlich ausgeprägt
- ▶ PWS bei mUPD15: Verhaltensstörungen/psychiatrische Symptome deutlich ausgeprägt

## Symptomatik

---

- ▶ Neugeborenen- und frühe Säuglingszeit: schwere muskuläre Hypotonie, Trinkschwäche/Fütterungsprobleme, psychomotorische Entwicklungsverzögerung
- ▶ ab dem 9. Lebensmonat: Hyperphagie, vermindertes/fehlendes Sättigungsgefühl, Entwicklung einer extremen Adipositas, psychomotorische Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung
- ▶ im Verlauf: geringe Körpergröße/Kleinwuchs, kleine Hände und Füße, Skoliose, hypogonadotroper Hypogonadismus (kleines Genitale, inkomplette Pubertät, Infertilität, zentrale Hypothyreose, zentrale adrenale Insuffizienz), Verhaltensauffälligkeiten (Wutanfälle, Dickköpfigkeit, Zwanghaftigkeit), Schlafstörungen
- ▶ Dysmorphien: hypopigmentierte Haare/Haut/Augen, schmale Stirn, mandelförmige Augen, nach unten gerichtete Mundwinkel

## Diagnostik

---

### Diagnostisches Vorgehen

- ▶ Die Diagnosesicherung erfolgt durch den Nachweis des Ausfalls der väterlich exprimierten Gene in der Chromosomenregion 15q11.2.

### Anamnese

- ▶ Schwangerschaft: verminderte Kindsbewegungen
- ▶ Neonatalzeit/frühe Säuglingszeit: deutliche muskuläre Hypotonie („floppy infant“), Trinkschwäche, Notwendigkeit der Sondenernährung, Gedeihstörung
- ▶ ab der späten Säuglingszeit: Hyperphagie, Sättigungsgefühl, Gewichtsentwicklung, Erreichen der Meilensteine der Entwicklung, Verhalten, Schlafverhalten, psychiatrische

### Körperliche Untersuchung

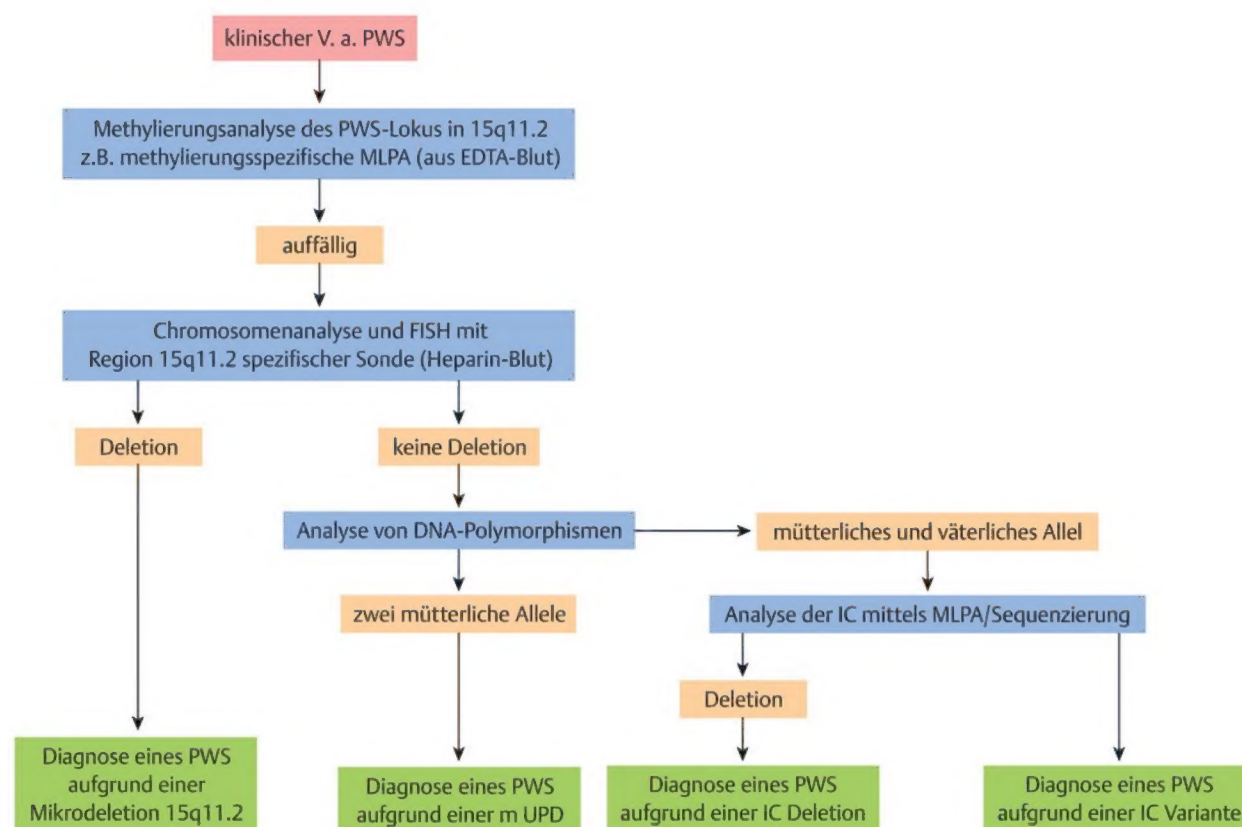
- ▶ aktuelle Maße (einschließlich Kopfumfang)
- ▶ eingehende körperliche und neurologische Untersuchung, ggf. Pubertätsentwicklung
- ▶ Dysmorphien

### Labor

- ▶ TSH (thyreoideastimulierendes Hormon), fT3 (freies Trijodthyronin), fT4 (freies Thyroxin)
- ▶ BZ (Blutzucker): nüchtern und Tagesprofil bei V.a. Diabetes mellitus

### Genetische Analysen

- ▶ s. Abb. 458.1



**Abb. 458.1 Diagnostisches Vorgehen bei V.a. PWS.**

FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IC: imprinting center; MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification (multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation); mUPD: maternale uniparentale Disomie; PWS: Prader-Willi-Syndrom.

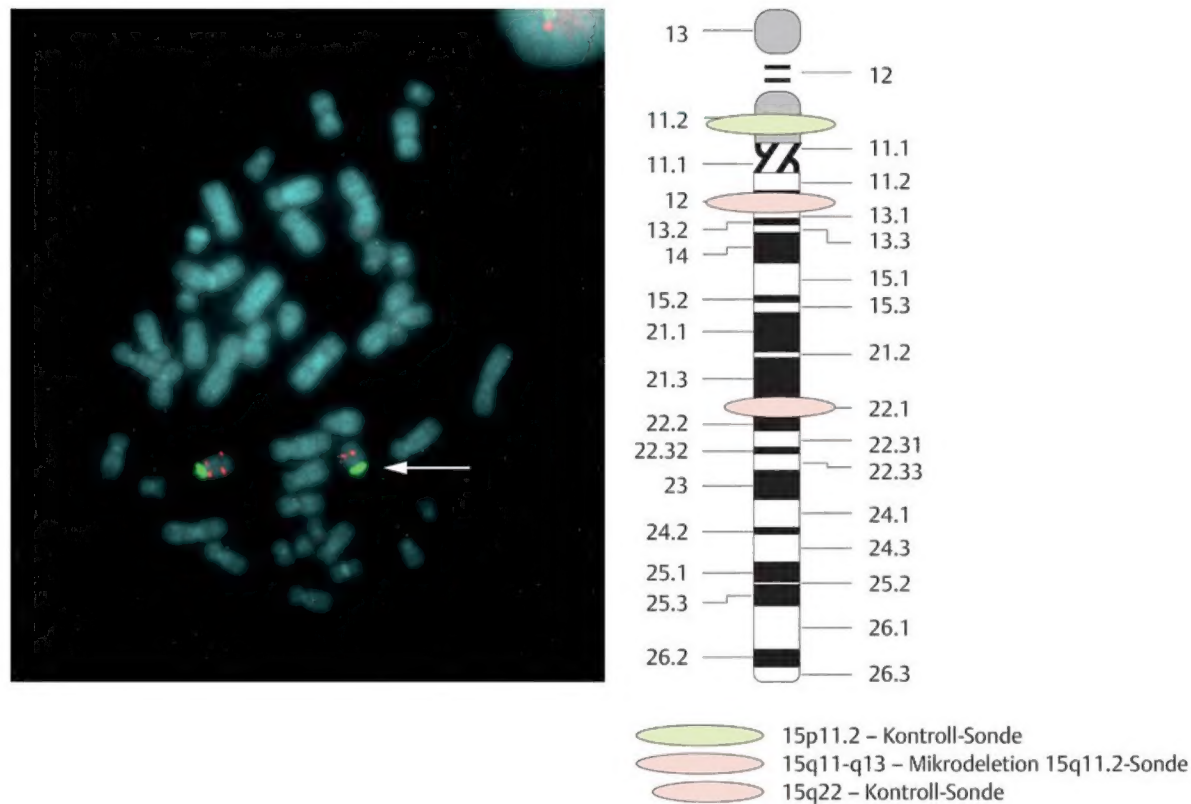
### Chromosomenanalyse

- ▶ mind. 1,2ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- ▶ Chromosomenanalyse an kultivierten Lymphozyten
- ▶ zumeist unauffällig, selten Nachweis einer Chromosomenaberration, die Chromosomenregion 15q11.2q13 einschließend

### Molekularzytogenetische Untersuchung

- ▶ mind. 0,8ml Vollblut in Li-Heparin oder Na-Heparin
- ▶ Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
- ▶ Nachweis der typischen Mikrodeletion 15q11.2q13 (Abb. 458.2)





**Abb. 458.2 Mikrodeletion 15q11.2q13.**

Die FISH zeigt bei ca. 70% der Patienten eine Mikrodeletion in der Chromosomenregion 15q11.2q13, hier dargestellt durch das Fehlen des zentromernahen roten Signals auf einem Chromosom 15 (Pfeil).

### Molekulargenetische Untersuchung

- ▶ mind. 0,8ml EDTA-Blut (EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure), methylierungssensitive MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) der Chromosomenregion 15q11.2 (PWS-Lokus): Nachweis der Methylierungsstörung in 15q11.2q13
- ▶ mind. 0,8ml EDTA-Blut, Mikrosatellitenbestimmung zum Nachweis/Ausschluss einer maternalen UPD15
- ▶ mind. 0,8ml EDTA-Blut, Sequenzierung der „imprinting center“ (IC) in der Chromosomenregion 15q11.2 (PWS-Lokus): Nachweis einer pathogenen Variante im IC (Imprintingzentrum, imprinting center) von 15q11.2q13

### Bildgebende Diagnostik

- ▶ symptomorientiert

### Röntgen

- ▶ Wirbelsäule a.p. und seitlich bei V.a. Skoliose

### Instrumentelle Diagnostik

### Ophthalmologische Untersuchung

- ▶ Visus, Sehfehler

### Polysomnografie

- ▶ bei V.a. Schlafapnoe

### Differenzialdiagnosen

- ▶ s. Tab. 458.1

Tab. 458.1 Differenzialdiagnosen des Prader-Willi-Syndroms.			
Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
kongenitale myotone Dystrophie Typ 1	selten	Symptome einer myotonen Dystrophie Typ 1 bei der Mutter	Nachweis einer <i>DMPK</i> -Repeat- Expansion
<i>SIM1</i> -assoziiertes Syndrom	selten	keine muskuläre <u>Hypotonie</u>	Nachweis einer <i>SIM1</i> - Genvariante
Borjeson-Forssman-Lehmann- Syndrom	selten	<u>Epilepsie</u> , <u>Kleinwuchs</u>	Nachweis einer Variante in <i>PHF6</i>

## Therapie

### Therapeutisches Vorgehen

- ▶ Eine ursächliche Behandlung steht nicht zur Verfügung.
- ▶ Die Therapie ist altersabhängig, symptombezogen und präventiv und beinhaltet u.a. die Förderung des Kindes, die Vermeidung der Adipositas, die Regulierung der Verhaltensstörungen und die Unterstützung der Familie.
- ▶ Wachstumshormone haben, unabhängig vom Nachweis eines Wachstumshormonmangels, einen positiven Einfluss auf die Körpergröße sowie auf die Entwicklungs- und Verhaltensstörung.

### Allgemeine Maßnahmen

- ▶ Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie, Verhaltenstherapie, Ernährungsberatung, Inklusion

### Konservative Therapie

- ▶ Trinkschwäche: Nasensonde, spez. Sauger
- ▶ Hyperphagie: niedrigkalorische Ernährung, Beschränkung des Zugangs zu Nahrungsmitteln, Bewegung/Sport

### Pharmakotherapie

- ▶ ggf. Schilddrüsenhormone
- ▶ Wachstumshormone (haben auch einen positiven Einfluss auf Gewicht, psychomotorischer Entwicklung und Verhalten)
- ▶ ggf. Hormonersatztherapie des Hypogonadismus
- ▶ ggf. Psychopharmaka
- ▶ ggf. Supplementation von Vitaminen, Mineralien

#### Merke:

Aufgrund der vielfältigen positiven Effekte besteht für Patienten mit PWS eine von der Körpergröße unabhängige Indikation für die Behandlung mit Wachstumshormonen.

### Interventionelle Therapie

#### Sehhilfen

- ▶ bei Fehlsichtigkeit

#### CPAP, BiPAP

- ▶ zur Behandlung der Schlafapnoe

Operative Therapie

- ggf., z.B. Adenotomie bei Schlafstörungen, operative Korrektur der Skoliose

Nachsorge

- s. Tab. 458.2

Tab. 458.2 Nachsorge bei PWS.	
Kontrolluntersuchungen	Zeitpunkte
Gedeihen, Muskeltonus	monatlich im Säuglingsalter
Wachstum, Gewicht, <u>Skoliose</u> , psychomotorische Entwicklung, Verhalten	halbjährlich bis zum 10. Lebensjahr, dann jährlich
Stoffwechsellage, insbesondere hinsichtlich <u>Diabetes mellitus</u>	jährlich, bei Auffälligkeiten sofort
DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) zur Messung der Knochendichte	alle 2 Jahre im Erwachsenenalter

Verlauf und Prognose

- erhöhte Mortalität, ursächlich nicht ganz geklärt (Schlafapnoe, adrenale Insuffizienz?)

Besonderheiten bei bestimmten Personengruppen

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

- zweiphasiger Verlauf: passagere Trinkschwäche/Ernährungsstörung und Gedeihstörung, die ab dem späten Säuglingsalter in Hyperphagie und Adipositas übergeht

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome – Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Curr Pediatr Rev 2019; 15: 207–244
- [2] Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., Hrsg. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 1998

Wichtige Internetadressen

- Prader-Willi-Syndrom-Vereinigung Deutschland e.V.: <https://prader-willi.de>; Stand: 26.10.2023
- International Prader-Willi Syndrome Organization: <https://ipwso.org>; Stand: 26.10.2023

Quelle:

Hempel M. Prader-Willi-Syndrom. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: <https://eref.thieme.de/11GNDKD6>